

ANNÉE 1951

THÈSE

N° 642

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Roger, Gualbert HERSILIE-HELOÏSE

Né le 12 Juillet, 1926, à FORT-DE-FRANCE (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le

**VALEUR DIAGNOSTIQUE
DES FROTTIS VAGINAUX
PENDANT LA GROSSESSE**

Président : M. LEVY-SOLAL, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1952

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

Doyen LÉON BINET.
Membre de l'Institut.

Assesseur JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN.
Carcinologie	OBERLING.
Chimie médicale	POLOŇOVSKI.
Cliniques chirurgicales	BROCC.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique de cardiologie	DONZELOT
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	FEVRE.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
Clinique de puériculture	LELONG.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ.
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Cliniques médicales	BÉNARD (H.).
	LAROCHE (Guy).
	RAVIER.
	LIAN.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON.
Clinique médicale prophédeutique	P. VALLERY-RADOT
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL.
	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER.
Clinique Rhumatologique	COSTE.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.

Clinique urologique	FRY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY.
Histologie	CHAMPY.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du travail	DESOILLE.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri)
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		
Anatomie	CORDIER.	Parasitologie co-	CHABAUD.
	DEBEYRE	loniale	ABOULKER
	DELMAS.	Pathologie chirur-	BAUMANN
Anatomie patholo-	M ^{lle} GAUTHIER-	gicale	GOSSET
	VILLARS.		HUGUIER
gigue	BUSSEY		LAURENCE
	FASQUELLE.		LEGER
Bactériologie	NEVOT	Pathologie chirur-	OLIVIER
Biologie médic. .	BOURLIERE		PADOVANI.
Biochimie médi-	ETTORI.		POILLEUX
	JAYLE		ROUX.
cale	SCHAPIRA.		RUDLER.
Dermato-Syphi-		Pathologie expér.	VERNE
liographie	DEGOS.		MERKLEN.
Histologie	BULLIARD		BERNARD
	COUJARD.		BOUDIN
	DESCLAUX.		CASTAIGNE
Hydrologie	DEBRAY.		CONTE
Hygiène	BOYER.		DECOURT.
	DEPARIS.		DOMART
Médecine légale .	DÉROBERT.	Pathologie médi-	DREYFUS (Gilbert).
	GAULTIER.		FAUVERT.
Neurochirurgie.	N...		HAMBURGER.
Neurologie	DE SÈZE.		KOURILSKY.
	GRASSET		LAMY.
Obstétrique	LEPAGE		MAURIC.
	MAYER.		MILLIEZ
	MERGER		PERRAULT
	RAVINA		RAMBERT
	VARANGOT.		THIEFFRY
Ophtalmologie ...	OFFRET.	Pédiatrie	TURIAF
	DES VIGNES		LAPLANE.
Oto-rhino-laryng.	HALPHEN		MARIE (Julien).
	MADURO		LEVY.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.	Pharmacologie ..	CHEYMOL.

Physiologie	{ BARGETON. PARROT.
Physique médic..	{ DOGNON. DJOURNO. GOUGEROT.
Psychiatrie	BARUK.

Psychiatrie in- fantile	MICHAUX.
Stomatologie . .	CHAPUT.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens..	BROUET.
Urologie	KUSS.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens :

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*)
GATELIER (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (*Obstétrique*)
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent :

	MM.		MM.
Clinique chirurgi- cale	AMELINE.	Clinique médicale	MOUQUIN.
	FUNCK-BRENTANO.		LENEGRE.
	MÉNÉGAUX.		MARCHAL.
	PATEL.		SOULIE.
Clinique médicale	SICARD.	Clinique obstétri- cale	DIGONNET.
	BOULIN.		ECALLE.
	BROUET.		LACOMME.
	CACHERA.	Clinique ophtal- mologique	SUREAU.
	DELARUE.		RENARD.
	GARCIN.		
	HAGUENAU.	Clinique oto-rhi- no-laryngologi- que	AUBIN.
		Clinique urologi- que	COUVELAIRE.

Secrétaire de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire adjoint M^{lle} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires M^{lle}* DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.
LE NOIR.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opi-
nions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être consi-
dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE.

A MON PERE,

Dont la vie est pour moi un exemple d'honneur, de probité et de courage.

Faible témoignage d'amour filial et de reconnaissance.

A MA SŒUR AINEE MARIE-LOUISE

Pour son inlassable dévouement et ses précieux conseils.

Reconnaissance et affection.

A MES SŒURS ET FRERES

Qui m'ont toujours prodigué leur affection.

A Mademoiselle L. LAVERNHE

Dont la sollicitude et les conseils
m'ont été si précieux.
Témoignage de reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MADAME A. NEFILA

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur LEVY-SOLAL

*Professeur de la Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris*

Médecin-accoucheur de la maternité de Baudelocque

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse.

Qu'il daigne recevoir l'hommage de
notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. RAVINA

Qui nous initia avec une rare habileté à l'art délicat de l'obstétrique.

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son service, et de nous inspirer le sujet de cette thèse.

Nous garderons le meilleur souvenir de ses claires leçons.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude et de notre complet dévouement.

A Monsieur le Docteur LAMAZE,

Qui nous a toujours entouré de ses
conseils éclairés.

Qu'il soit assuré de notre profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. VELLAY

Témoignage de gratitude.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

VALEUR DIAGNOSTIQUE DES FROTTIS VAGINAUX PENDANT LA GROSSESSE

AVANT-PROPOS

Quand on se penche sur les multiples découvertes qui ont sanctionné les recherches médicales récentes, on ne manque pas d'être frappé par les progrès considérables accomplis dans le domaine de la Gynécologie — tant il est vrai que les travaux récents nous ont apporté, en même temps que des thérapeutiques actives, des méthodes d'investigation de premier plan.

Certes, l'endocrinologie génitale a connu un heureux départ avec des histophysiologistes distingués, tels ANCEL et BOUIN en France, PARKÈS, ZONDEK et ASCHEIM. Mais on ne peut que manifester une profonde admiration pour l'œuvre accomplie par PAPANICOLAOU, véritable pionnier mais aussi « créateur » en matière de diagnostic cytochormal.

La technique des frottis vaginaux et cervicaux, si elle ouvre des horizons nouveaux à l'endocrinologie génitale, a le grand mérite de résoudre, dans une certaine mesure, le problème particulièrement délicat du diagnostic précoce en matière de cancer des voies génitales. Est-ce assez dire l'importance que doivent revêtir aux yeux d'un gynécologue averti des méthodes d'investigation aussi précises, aussi minutieusement établies ?

Et pourtant, il semble que l'on n'ait pas obtenu, tout au moins en clinique endocrinienne les résultats que l'on était en droit d'espérer. Insuffisance de l'expérimentation ? Coloration défectueuse ? Erreur d'interprétation ? Plus certainement, l'insuffisance de l'expérimentation doit être mise en cause, puisqu'aussi bien des progrès étonnants ont été réalisés en ce qui concerne le cancer.

On ne peut que regretter que, après PAPANICOLAOU, tant d'autres auteurs aient volontairement négligé l'étude des « frot-

tis vaginaux » chez la femme enceinte, parce que disent-ils sans valeur, sans enseignements. Il est certain que « les frottis vaginaux » n'ont plus leur riche interprétation chez la femme en état de grossesse. Il est non moins vrai que la méthode des frottis vaginaux ne saurait constituer un moyen de diagnostic précoce de grossesse et c'est au nom de cette affirmation que les recherches ont été abandonnées. Il reste que les frottis vaginaux sont un excellent moyen de surveillance de l'évolution d'une grossesse et que, en maintes occasions, ils seront d'un précieux secours pour le gynécologue et pour l'obstétricien. Car le vagin d'une femme, réglée ou non, demeure un réceptacle hormonal et subit des modifications précises en rapport étroit avec la fonction ovarienne. Sans doute existe-t-il bien des pièges, l'abondance de la flore vaginale, la possibilité d'infections locales, et surtout les techniques expérimentales qui réclament un minimum de précision et d'attention.

Ces difficultés éludées, les frottis conservent leur entière valeur, et s'il fallait encore vaincre des scepticismes, il suffirait de recherches d'ordre chimique pour prouver que les troubles endocriniens peuvent avoir une répercussion importante sur la physiopathologie de la muqueuse vaginale et, plus spécialement, sur la cytologie vaginale. On doit à certains auteurs particulièrement à Van MEESEL, d'avoir étudié avec précision l'histologie du vagin chez la gestante, ce qui devait le conduire tout naturellement vers la technique des frottis génitaux. Utilisant des colorations diverses, PAPANICOLAOU, SHORR, LUCHWITZ, ont pu obtenir des résultats surprenants. Quel plus bel hommage peut-on rendre à la technique des frottis que ces paroles du Professeur BOURG : ... « J'eus grand plaisir à contrôler souvent, sans que personne ne le sache, les précisions parfois étonnantes des diagnostics posés. Croyez bien que c'est une satisfaction très appréciable pour un clinicien de voir son diagnostic confirmé, ses présomptions assurées par le compte rendu d'un simple prélèvement du contenu du vagin... »

Nous nous sommes demandés quels enseignements il était possible de tirer de l'étendue des frottis vaginaux pendant la grossesse. Nous croyons pouvoir affirmer que cette méthode de recherches peut se substituer à certaines recherches d'ordre chimique pour l'établissement d'une thérapéu-

tique active en cas de menaces d'abortus. Jusqu'à ces dernières années, en effet, il était classique, en présence, de toute menace d'avortement ou d'accouchement prématuré, il était classique de diagnostiquer une insuffisance lutéinique. Bien souvent, hélas ! la thérapeutique ordonnée (à base de progestérone) a été décevante. Nous savons aujourd'hui que, en bien des cas, le déficit œstrogénique est en cause, déficit qui doit être comblé par un apport d'hormones folliculiniques.

Les frottis vaginaux constituent une méthode, relativement simple, en tout cas rapide, pour déceler la valeur qualitative aussi bien que quantitative de la sécrétion hormonale.

Après un bref rappel de l'histologie de l'épithélium vaginal chez la femme normalement réglée et chez la gestante, nous nous proposons d'étudier les techniques de prélèvement vaginal. Puis, rapidement, nous passerons en revue les diverses colorations susceptibles d'être employées. Enfin, nous examinerons les résultats fournis par l'examen d'une centaine de frottis (correspondant aux différents âges de la grossesse) pour en arriver à cette conclusion que les frottis vaginaux doivent cesser d'être, aux yeux de l'obstétricien, une sorte « d'inconnue » et que si, chez la femme enceinte, ils ont donné des résultats parfois décevants, il convient de persévérer : en d'autres occasions cette méthode a fait ses preuves. De par sa grande précision, sa simplicité, la facilité de son interprétation, elle doit aller de pair avec le diagnostic biologique de la grossesse.

ETUDE HISTOLOGIQUE DU VAGIN

Les frottis vaginaux constituent, avant tout, un moyen de diagnostic cytologique du vagin. Bien que nos recherches n'aient porté que sur des femmes en état de grossesse, nous croyons nécessaire de donner un aperçu de la cytologie vaginale chez la femme normalement réglée, pour montrer ensuite les modifications profondes apportées par la grossesse.

La cytologie vaginale comprend des cellules d'origines diverses : elles viennent de l'épithélium vaginal, de l'épithélium cervical, de l'endomètre. A ces éléments s'ajoutent des polynucléaires, des lymphocytes, des histiocytes et bien entendu, les germes de la flore vaginale si abondante. Nous verrons que, pendant la grossesse, le contenu vaginal se compose d'éléments surajoutés (cellules trophoblastiques — trichomonas très souvent en grande abondance).

Cellules vaginales

Nous savons qu'elles proviennent de la desquamation physiologique de l'épithélium vaginal. Une remarque importante : les cellules desquamées ont des formes et des dimensions différentes, ce qui s'explique par le fait que l'épithélium vaginal est un épithélium stratifié. Ce qui importe avant tout, c'est le mode de desquamation de ces cellules, élément capital du diagnostic cyto hormonal, le mode desquamation (cellules isolées ou en placards) étant en rapport direct avec les variations hormonales.

L'épithélium vaginal comporte : une couche basale, une couche intermédiaire, une couche superficielle.

1° LA COUCHE BASALE.

Elle présente deux zones bien distinctes :

— *une zone basale profonde* formée de petites cellules indifférenciées, ce sont des cellules cylindriques à gros noyaux basophiles.

— *une zone basale externe* composée de plusieurs rangées de cellules ovulaires ou arrondies. Les noyaux, volumineux, sont fortement basophiles. Ils peuvent présenter des signes de début de pycnose. Les cellules de cette couche basale externe sont réunies par des ponts intercellulaires, qui d'ailleurs ne sont pas visibles sur le frottis.

2° LA COUCHE INTERMÉDIAIRE.

On y retrouve plusieurs assises de cellules aplaties, fusiformes dont le cytoplasme renferme très souvent une ou plusieurs vacuoles. Les bords cellulaires ont une coloration plus foncée, qui tranche avec un cytoplasme relativement clair. Quant aux noyaux, ils présentent déjà un état de dégénérescence nucléaire avancée : stade prépycnotique devenant de plus en plus marqué lorsqu'on s'éloigne de la zone basale. Une mention spéciale doit être faite des *cellules naviculaires*.

Ce sont des cellules particulièrement allongées, à noyaux excentriques, souvent refoulés par une grosse vacuole. Le cytoplasme, intensément coloré sur les bords est exclusivement basophile. Leur présence est étroitement liée à l'action de la progestérone.

3° LA COUCHE SUPERFICIELLE.

C'est la zone fonctionnelle. Les cellules pleinement différenciées, deviennent dégénératives. On y trouve une zone profonde ou « zone de kératinisation intraépithéliale » (Pundel)

— *une zone superficielle* proprement dite, avec des cellules un peu larges. Les cellules de la couche superficielle subissent des variations profondes, en rapport avec les activités hormonales ; en phase œstrogénique, elles sont de forme aplatie avec des granulations cytoplasmiques et des noyaux en état de pycnose plus ou moins complète. En phase lutéinique, elles sont plicaturées, à bords très irréguliers, leur cytoplasme possède une affinité moins vive pour les colorants.

— *le stroma* : séparé des cellules profondes par une lame

basale, il existe un tissu conjonctif, riche en fibres collagènes : c'est le stroma qui retient dans ses mailles un grand nombre de lymphocytes.

Il va de soi qu'une telle structure n'a rien de rigide. L'histologie du vagin présente des variations importantes selon les différents âges de la vie génitale de la femme (avant la puberté, après la ménopause). Il existe en outre de multiples classification des cellules vaginales. En fait, et quelle que soit la terminologie adoptée, la cytologie vaginale peut se ramener à la classification de ces trois groupes de cellules.

Cellules d'origine extravaginale

Ce sont, d'une part, des cellules endocervicales, arrondies ou ovalaires, à bords nets. Le noyau est gros, finiment granuleux, parfois refoulé vers un pôle par une vacuole. On les rencontre fréquemment pendant la grossesse.

D'autre part, des cellules endométriales : arrondies et de dimensions plus ou moins grandes selon la phase de cycle. De tels éléments ont pour nous peu d'intérêt, car elles n'existent pas pendant la grossesse.

Globules rouges et polynucléaires

Ce sont des éléments assez fréquents, et qui peuvent donner lieu à des erreurs d'interprétation.

Ainsi se présente la cytologie vaginale chez la femme normalement réglée. C'est là une image statique nous savons que les divers éléments histologiques subissent de profondes modifications en rapport avec l'activité hormonale. Ces variations cycliques sont aisément évaluées :

- par les courbes de l'acidophilie et de la karyopycnose.
- par l'aspect même des cellules : grandes cellules à cytoplasme clair, ou au contraire cellules plicaturées.
- par le mode de desquamation : placards ou cellules isolées.

Voyons ce qui se passe pendant la grossesse : il est certain que la grossesse n'apporte aucune modification structurale de

la cytologie vaginale. Toutefois, certains éléments disparaîtront à peu près complètement, tandis que d'autres viendront enrichir le frottis.

Ces éléments nouveaux sont avant tout constitués par les *cellules naviculaires* : typiques par leur forme en nacelle, par la coloration plus foncée du bord cytoplasmique. Le noyau, souvent excentrique, mesure de 6 à 9 μ , il est particulièrement allongé, ce qui le différencie des rares cellules naviculaires du cycle menstruel. Les cellules naviculaires sont exclusivement basophiles.

Au cours de la grossesse, il se produit un épaissement progressif de l'épithélium résultant d'une augmentation des assises cellulaires, mais surtout « d'une augmentation de volume des différentes couches » (VAN MEENSEL). Pendant toute la durée de la grossesse, la zone basale est en pleine activité, ce qui se traduit par de nombreuses mitoses nucléaires à l'intérieur des cellules de dispositions irrégulières. La zone superficielle participe également à cette activité. Quant au chorion vaginal, il subit de profondes modifications vasculaires, marquées par « une augmentation des cellules endothéliales, la dilatation des vaisseaux et probablement la formation de nouveaux capillaires » (STEVE). Il est permis de supposer que de telles variations du réseau vasculaire sont en étroit rapport avec celles de l'état hormonal. Tout comme chez la femme normalement réglée, la cytologie vaginale chez la gestante présente des modifications appréciables qui donneront aux frottis toute leur richesse : variation des indices d'acidophilie et de pycnose, mode de desquamation, etc... Force est d'admettre que la lecture des frottis de grossesse est moins commode que celle des frottis normaux. D'où vient cette difficulté ? A notre avis, elle peut s'expliquer comme suit :

Les profondes modifications des formes cellulaires (dues nous l'avons vu, à une intense activité) rendent difficile la différenciation des éléments.

La cytologie vaginale, en dehors de la grossesse est, semble-t-il, plus sensible aux variations hormonales.

La flore vaginale est plus abondante : en plus des très nombreux leucocytes, il n'est pas rare de trouver des bacilles de Döderlein (leur intense prolifération s'explique par la richesse du vagin en glycogène). Ces germes transforment le

glycogène en acide lactique, qui provoque ainsi des phénomènes de cytolyse. Ainsi que l'a remarqué PAPANICOLAOU « cette cytolyse fait diminuer le nombre des cellules acidophiles et pycnotiques, de sorte que les cellules encore intactes que l'on rencontre dans le frottis sont essentiellement de type intermédiaire », mais un œil exercé décèlera facilement ces « frottis de type cytolytique » à la présence considérable de bacilles de Döderlein et de noyaux isolés sans cytoplasme (action cytolytique de l'acide lactique).

Dans d'autres cas (certaines vaginites) on se trouve en présence d'une véritable infection à trichomonas. Ici encore, l'allure des frottis s'en trouve profondément altérée : augmentation du pourcentage des cellules acidophiles qui revêtent alors un aspect typique (noyau prépycnotique entouré d'une sorte de halo clair, phénomène décrit par PAPANICOLAOU) avec un cytoplasme d'aspect granuleux.

C'est assez dire l'extrême prudence dont on doit faire preuve dans une étude rationnelle des frottis vaginaux. Nous verrons plus loin qu'il est d'autres causes d'erreurs, mais dans la majorité des cas, la cytologie vaginale est relativement simple, permettant ainsi une interprétation facile des frottis de grossesse.

TECHNIQUE DES FROTTIS VAGINAUX

Nous avons vu, dans l'avant-propos, que les frottis vaginaux étaient une méthode de diagnostic cytohormonal basée sur l'étude des sécrétions vaginales. Ces sécrétions, prélevées au fond du vagin (et nous en verrons ultérieurement les raisons) sont étalées sur une lame et colorées selon des techniques spéciales.

L'étalement des sécrétions est sans doute le temps le plus délicat : en effet, si le prélèvement, geste banal en soi, ne comporte aucune difficulté particulière (encore que certaines précautions doivent être prises) l'étalement sur lame des sécrétions vaginales s'avère bien plus minutieux ; de cet étalement dépend la conduite ultérieure de l'examen. Est-il réussi, c'est-à-dire ni trop épais, ni trop mince, la lecture des lames ne sera plus qu'un jeu pour un œil exercé ! Une fois choisi le procédé de coloration, la partie technique est terminée. La lame fixée, colorée, montée, la suite de l'examen n'est plus alors qu'une « affaire » de lecture, de « microscope », un travail d'histologiste. Nous étudierons séparément les trois temps de l'examen :

- prélèvement des sécrétions,
- étalement,
- coloration,

et nous essaierons de mettre en évidence un certain nombre de fautes à ne pas commettre, de gestes à éviter, voire même de certaines contre-indications.

I. — Le prélèvement

Comment l'opérer ? Plusieurs procédés ont été employés. Notre choix a été guidé par le fait que nous opérons sur des femmes enceintes dont, par conséquent, les organes génitaux externes sont particulièrement turgescents, c'est-à-dire que le

riche réseau vasculaire du vagin commande une prudence excessive. En outre, nous savons que l'utérus, et tout spécialement le col utérin, est très sensible aux différentes excitations, d'où qu'elles viennent. Enfin, troisième élément, l'utérus gravide est susceptible plus qu'un autre de s'infecter. Il faut donc, au cours du prélèvement, éviter à tout prix de léser le col et surtout l'endocol : de petites lésions provoquées par l'instrument de prélèvement et entretenues par les prélèvements répétés, risqueraient de s'infecter (à cause même de l'abondance de la flore vaginale). On verrait alors s'installer une endocervicite qui, si elle n'intervient pas directement sur la grossesse, peut aggraver cependant le post-partum.

Pour toutes ces raisons, nous avons préféré le prélèvement sous contrôle de la vue, au moyen d'un spéculum.

Certains auteurs (PAPANICOLAOU) procèdent comme suit : les sécrétions vaginales sont aspirées au moyen d'un petit tube en verre muni d'une poire en caoutchouc, un tel procédé ne peut être appliqué chez la gestante. L'absence de spéculum oblige d'opérer « à tâtons », et l'opérateur risque de recueillir d'ailleurs davantage de glaires cervicales que de produits de desquamation vaginale.

On introduit le spéculum sans lubrifiant, autant que possible (les produits employés, glycérolés, risquent de fausser les réactions tinctoriales).

On a préconisé l'utilisation d'un écouvillon d'ouate ; ce procédé qui, à première vue, semble excellent, a déçu bien des auteurs : ils ont avancé que les fibres tissulaires retenant dans leurs mailles un certain nombre de cellules, tandis que les cellules superficielles restaient à la périphérie. Il en résultait que les rapports étaient faussés entre les cellules superficielles et les cellules intermédiaires au moment de l'étalement. Dans certains cas, on a utilisé l'une des branches d'une pince à pansements. Il va de soi qu'un tel procédé n'est pas utilisable pendant la grossesse. Enfin, certains auteurs se sont inspiré d'une autre technique (AYRE) et ont utilisé un abaisse-langue. Pour nos prélèvements, nous avons donné la préférence à cette méthode. Outre sa facilité d'utilisation, elle permet d'obtenir un très bon étalement.

Une fois le spéculum en place, on dirige l'extrémité d'un abaisse-langue vers le cul-de-sac postérieur, ce qui nécessite

quelques précautions : on le fait progresser parallèlement à la paroi postérieure du vagin, en direction du Douglas. On sent à ce niveau le fond du vagin, d'un mouvement uniforme on fait glisser l'abaisse-langue sur la muqueuse vaginale d'arrière en avant, tout en restant dans le cul-de-sac postérieur. Et on retire l'instrument en veillant bien à ne pas le laisser traîner sur la paroi antérieure pour ne pas recueillir les sécrétions de cette partie du vagin. Et nous insistons à dessein sur le fait que l'abaisse-langue ne doit ramener que des sécrétions du cul-de-sac postérieur : en effet, la portion antérieure du vagin contient une flore microbienne particulièrement abondante et variée; elle est soumise, d'autre part, à des lésions mécaniques par frottements ou rapports sexuels. De plus, elle ne semble pas avoir la même sensibilité aux stimulations hormonales; elle réagit moins vivement aux variations hormonales. En prélevant involontairement des sécrétions à ce niveau, le résultat de l'examen s'en trouverait faussé. Mis en garde par certains auteurs, nous avons rejeté les prélèvements au niveau du col dont les sécrétions ne permettent pas une évaluation exacte des stimulations hormonales.

Pour schématiser, nous avons emprunté à PUNDEL ce tableau (inspiré des recherches de AYRE) qui met en lumière les variations cytologiques aux divers étages du conduit vaginal :

<i>Etage du vagin</i>	<i>Variation acidophilie</i>	<i>Variation pycnose</i>
Col (Ayre)	+ 55 à — 10 %	
Culs-de-sac.....	N	N
Tiers moyen	— 20 à + 15 %	— 25 à + 20 %
Tiers inférieur	— 35 à + 30 %	— 40 à + 35 %

N étant le reflet le plus exact des réactions vaginales au stimuli hormonaux.

II. — Étalement

Un bon étalement facilite la lecture du frottis : il ne doit pas être trop épais. Il faut éviter les gestes trop appuyés, les mouvements de rotation qui « écrasent » les cellules, leur

donnent un contour déchiqueté. Dans certains cas, les sécrétions sont particulièrement épaisses et rendent l'étalement difficile : il suffit alors de tremper l'abaisse-langue dans du sérum physiologique avant d'opérer le prélèvement.

Il est à noter également qu'un frottis trop mince donnerait des résultats erronés, à cause de la dispersion des cellules. Enfin, la plus élémentaire prudence commande de faire des étalements sur deux lames différentes (une faute de technique est toujours possible, une lame brisée ou rendue inutilisable).

III. — Coloration

Une fois le frottis étalé, il faut le colorer après fixation préalable et immédiate. La plupart des colorations employées exigent que les frottis, à peine étalés, soient plongés immédiatement dans un mélange à parties égales d'alcool à 96 % et d'éther. Pourquoi cela ? Parce que le contact prolongé de l'air provoque de fausses réactions tinctoriales par un mécanisme d'oxydation qui transforme en acidophilie la basophilie des cellules. La fixation doit durer de 5 à 10 minutes : toutefois, les frottis peuvent séjourner six à huit jours dans le fixateur sans risquer l'altération.

La coloration que nous avons utilisée supprime cette fixation préalable et permet l'utilisation de frottis séchés. Passons rapidement en revue les différentes techniques : elles relèvent toutes de méthodes différentielles, c'est-à-dire permettant d'évaluer aussi bien les affinités tinctoriales du cytoplasme que les détails morphologiques. Dans chacune de ces techniques on retrouve des colorants nucléaires et des colorants cytoplasmiques.

La *coloration de Papanicolaou* présente des avantages certains : très bonne transparence, multiplicité et finesse des teintes, mais aussi des inconvénients, il ne faut pas moins de dix-sept manipulations différentes ; d'où perte de temps appréciable, et peut-être aussi de cellules. Il reste que cette méthode trouve son indication dans le diagnostic des cellules néoplasiques à cause de la très grande affinité nucléaire de ses colorants.

La *coloration de Shorr* semble plus précise ; elle est en tout cas plus rapide. Elle ne donne que deux teintes bien tranchées, d'où grande facilité de lecture. Par contre, la coloration nucléaire est moins nette que précédemment.

Les colorations combinées consistent en une savante combinaison de la coloration de Shorr à l'hématoxyline de Harris. Son avantage sur la précédente est de permettre une coloration plus franche des noyaux avec mise en évidence des détails intranucléaires. Par contre, elle entraîne des manipulations plus longues et plus nombreuses.

En dépit des avantages certains de ces trois techniques, nous les avons laissées de côté pour deux raisons :

— la fixation préalable dans un mélange alcool-éther à parties égales nécessite un matériel supplémentaire (petits bocal à fermeture étanche dont le transport n'est pas très commode).

— mais surtout la difficulté, voire l'impossibilité de se procurer les colorants spéciaux qu'elles nécessitent : colorant de Shorr (orange G, Biebrich écarlate...) colorant de Papanicolaou (OG 6, EA 36).

La coloration de Lichwitz nous offrait un triple avantage : bonne différenciation tinctoriale, possibilité de colorer le frottis séché, facilité d'approvisionnement en colorants. En outre le nombre des manipulations est relativement plus réduit. Il est certain que la coloration de Lichwitz ne permet pas le diagnostic des cellules néoplasiques mais pour ce qui est du diagnostic cyto hormonal elle nous a donné les meilleurs résultats.

Voici résumée la technique de Lichwitz :

- fixer le frottis en le plongeant dans l'alcool à 95°
- rincer à l'eau
- plonger dans le colorant T. 283 A pendant 5 à 10 minutes
- rincer à l'eau
- tremper dans une solution saturée de carbonate de lithium pendant 20 à 30"
- rincer à l'eau
- rincer, à l'alcool à 70°

- plonger dans le colorant T 283 B pendant une minute
- rincer successivement dans 2 ou 3 bains d'eau acidulée (2 cc. d'alcool acétique pour un litre d'eau)
- tremper dans l'alcool absolu
- passer au xylol et monter au baume du Canada.

Nous croyons utile de préciser quelques points :

si, en principe, la fixation immédiate du frottis n'est pas nécessaire, il importe de ne pas conserver les lames trop longtemps même à l'abri de l'air. Le frottis une fois séché à l'abri de l'air et de la poussière peut se conserver un temps quasi indéfini, dit Lichwitz ; en fait nous avons pu constater pour des lames conservées dans de telles conditions une diminution appréciable de l'affinité tinctoriale. Après 3 semaines, le frottis devient d'une lecture difficile ; l'oxydation produite par l'air diminue l'affinité tinctoriale des cellules, qui prennent une teinte pâle ; il devient alors difficile de faire une numération précise des éléments.

le second point que nous voulons préciser (et qui reste valable pour toutes les recherches de laboratoire) est que les différentes solutions utilisées en cours de manipulation ne doivent pas servir trop longtemps. En outre, elles doivent être soigneusement conservées à l'abri de l'air et même de la lumière.

Ces réserves faites, la partie purement technique de l'examen est terminée. Le reste n'est qu'un travail de lecture et d'interprétation. Ce travail réclame une attention extrêmement soutenue ainsi qu'une parfaite connaissance de la morphologie cellulaire. Ce « temps » microscopique se trouve donc être de loin le plus important, puisque en dépendent l'interprétation du frottis, et, partant, les conséquences thérapeutiques éventuelles.

EVALUATION HORMONALE DES FROTTIS

Quels sont les éléments qui nous permettent d'évaluer correctement les frottis ? Sur quelles bases histologiques repose l'appréciation hormonale ?

L'élément primordial, celui que l'on ne doit pas perdre de vue, réside dans le fait que pendant la grossesse l'épithélium vaginal est soumis à l'action simultanée ou alternative des hormones folliculinique et lutéinique. Ce qui nécessairement entraînera des variations dans la morphologie et le mode de desquamation, des modifications de l'affinité tinctoriale. S'il est vrai que, pour une grossesse normale, de telles variations sont négligeables (l'équilibre hormonal étant à peu près constant elles n'en conservent pas moins leur importance en cas de grossesse pathologique.

Revenons aux éléments d'appréciation. Ce sont :

-- l'affinité tinctoriale des cytoplasmes : cellules éosinophiles ou basophiles.

-- la morphologie cellulaire : cellules plates ou plicaturées.

-- le mode de desquamation cellulaire : cellules isolées ou desquamées en placards.

-- plus accessoirement (tandis que ces mêmes éléments sont de première importance chez la femme normalement réglée) le nombre des polynucléaires et la flore vaginale.

Il va de soi que ces différents éléments d'évaluation ne sont pas le fait d'un seul et même facteur ; certains relèvent de l'état folliculinique, d'autres de l'influence de la progestérone.

Influence folliculinique

L'action des œstrogènes est particulièrement sensible sur l'épithélium vaginal. Il serait vain de croire que cette action se produit d'une manière uniforme. En réalité, elle dépend de la « charge » œstrogénique.

Pour ce qui est de l'affinité cytoplasmique on constate que l'action des œstrogènes se manifeste dans le sens d'une réaction acidophile : les cellules prennent alors une teinte rouge. Quant aux noyaux, ils deviennent pycnotiques. D'abord prépycnotiques, ils deviennent de plus en plus petits jusqu'à n'être plus représentés que par de petites granulations intracellulaires (mais c'est déjà le fait d'une « charge » œstrogénique très importante, menace l'équilibre hormonal nécessaire à l'évolution normale d'une grossesse.)

En plus de l'acidophilie et de la karyopycnose, la stimulation folliculinique se traduit par une desquamation importante de cellules isolées : nous savons en effet que la folliculine à une action de prolifération très intense ; ce qui explique que les cellules semblent se détacher une à une.

Mais une telle action ne se voit qu'exceptionnellement pendant la grossesse où il y a une action simultanée de quantités importantes de folliculine et de progestérone. Enfin la folliculine produit (quand elle agit seule) une desquamation de cellules plates : ce qui s'explique par le fait que sous l'influence des œstrogènes les cellules arrivent à complète maturation avant de desquamer.

Nous pouvons donc résumer les critères de l'influence de la sécrétion folliculinique :

- cellules acidophiles à noyaux pycnotiques
- cellules plates et isolées

Cette évaluation qualitative des frottis peut se transformer en interprétation quantitative par le jeu d'une numération précise des éléments acidophiles ainsi que des éléments pycnotiques. Nous reviendrons sur ce point très important à savoir que l'évaluation pratique quantitative ne peut se faire qu'en établissant les *indices d'acidophilie* et de pycnose ; car le pourcentage plus ou moins élevé des cellules acidophiles et

karyopycnotiques reflète exactement l'activité folliculinique.

Il sera dès lors utile d'étudier le rapport de ces deux indices : ces trois éléments (indices d'acidophilie, indice pycnotique, rapport IA/IP) étant caractéristique de la « charge » œstrogénique et du temps d'action.

Influence de la progestérone

L'étude des frottis vaginaux nous donnent des renseignements précieux quant à l'activité lutéinique. Si l'interprétation quantitative est nettement insuffisante (nous pourrions même dire inexistante) l'évaluation qualitative est telle qu'elle permet une appréciation valable de l'activité lutéinique pendant la grossesse. Il devient possible d'en tirer des conclusions tant sur le plan diagnostic que thérapeutique.

Nous savons que la progestérone est en quantité très réduite dans le sang et dans les urines et se trouve ainsi pratiquement indosable par les techniques actuelles. Et c'est le prégnandiol, produit final du métabolisme de la progestérone, qui devient le critère de la production de progestérone.

JAYLE, CRÉPY et MESLIN, par une méthode photométrique dosent le prégnandiol glycuronique acétoninsoluble (P.G.) et les glycuronates totaux butylosolubles (G.B.S.) De multiples travaux ont montré que l'apparition du prégnandiol dans les urines correspondait avec les modifications lutéiniques du frottis vaginal. Quelles sont ces modifications ?

L'affinité cytoplasmique des cellules se traduit par une basophilie importante : cellules prenant une teinte verte. Nous ne trouvons plus les noyaux pycnotiques. Les cellules desquamant en *placards* et deviennent *plicaturées* : en effet, l'action desquamante particulière de la progestérone s'exerce sur des éléments non encore arrivés au stade de maturation complète.

Compte tenu de la physiologie de la grossesse, il est aisé de conclure que ces modifications deviendront plus importantes à partir du troisième mois de la grossesse; en effet, à partir de cette date, la stimulation lutéinique dépend non plus seulement du corps jaune gravidique, mais encore du placenta. Il est vrai que le placenta sécrète également des quan-

tités importantes de folliculine, il nous a semblé pourtant que l'activité oestrogène n'augmentait pas sensiblement avec l'apparition du placenta ; en tout cas, l'augmentation est moins sensible que celle de la progestérone. Tant il est vrai que, pendant la grossesse, le déficit hormonal (quand il s'en produit un) se fait presque toujours aux dépens de la folliculine.

Nous avons vu que l'action de la progestérone se traduisait de multiples façons, il reste que la desquamation en gros placards des cellules superficielles plicaturées est spécifique de la progestérone.

Il est vrai que la plicaturation des cellules peut être le fait d'une activité oestrogénique très importante ou de longue durée, mais dans ce dernier cas, les cellules ne desquament jamais en placards, mais restent isolées.

L'activité progestéronique peut se mesurer également à la chute des indices d'acidophilie et de pycnose et l'apparition d'un grand nombre de cellules naviculaires qui résultent de la « desquamation massive d'un épithélium en prolifération ».

Nous avons vu quelles étaient les influences respectives de la folliculine et de la progestérone sur l'épithélium vaginal. Il va sans dire que, pendant la grossesse, ces deux substances agissent de façon synergique, qu'il existe un certain équilibre entre le taux des oestrogènes et celui de la progestérone. Cet équilibre, qui donne au frottis de grossesse un aspect si typique, est parfois compromis par une inhibition passagère de l'une des sécrétions et l'on doit y remédier sans délai en surveillant les modifications de frottis vaginal, sous peine de voir à son tour la grossesse sérieusement compromise.

Mais alors, comment évaluer correctement le degré d'activité hormonale ? Les indices d'acidophilie et de pycnose reflètent généralement assez bien le bilan hormonal ; et c'est en se basant avant tout sur ces indices que nous aurons la clef du problème.

NOTIONS GENERALES D'INTERPRETATION DES FROTTIS DE GROSSESSE

Nous croyons utile de rappeler les éléments principaux qui permettent un diagnostic qualitatif, c'est-à-dire de « situer » la frottis dès le premier coup d'œil. L'influence folliculinique est-elle prépondérante ? ou au contraire s'agit-il d'un frottis de type lutéinique ? L'évaluation se fera d'après :

- le pourcentage des différents types de cellules vaginales;
- l'aspect des cellules : cellules plates ou plicaturées;
- le mode de desquamation : cellules isolées ou en placards.

Quels types de cellules va-t-on trouver dans un frottis de grossesse ? Contrairement à ce qui se passe en dehors de la grossesse, nous ne trouvons pas de cellules basales. Le frottis de grossesse se compose presque exclusivement de cellules intermédiaires, c'est-à-dire de cellules d'aspect fusiforme et dont le cytoplasme se colore plus intensément sur les bords. Dans le groupe des cellules intermédiaires rentrent, bien entendu les cellules naviculaires de grossesse dont le nombre est relativement important. Enfin, le frottis comporte des cellules superficielles se caractérisant avant tout par la plicatura-tion accusée de leurs bords et le degré avancé de la karyo-pynose.

Très accessoirement, nous signalerons comme autres éléments d'évaluation le nombre des polynucléaires : nous croyons pouvoir affirmer que sa valeur est presque nulle pendant la grossesse. Nous n'avons remarqué aucune incidence sur l'aspect général du frottis, aucune modification par rapport à la charge oestrogénique. La présence des polynucléaires est presque constante pendant la grossesse et peut s'expliquer par l'existence d'une vaginite, ou plus simplement d'une leucorrhée abondante. Nous avons pu examiner plusieurs frottis où les poly-

nucléaires étaient si nombreux que la lame s'en trouvait pratiquement illisible; il convient donc, en présence de cas semblables, d'assécher d'abord la muqueuse vaginale avec un tampon de gaze, et prélever ensuite les sécrétions tout au fond du cul-de-sac postérieur et avec un soin particulier.

Voilà les éléments qui, par un premier travail d'orientation, permettent de poser un diagnostic qualitatif.

Il convient alors de faire l'évaluation en détail du frottis de grossesse.

Calcul de l'indice acidophilique

Il peut se faire au faible grossissement du microscope. Après avoir éliminé toute fausse acidophilie (l'acidophilie peut être fausse à la suite d'une mauvaise fixation du frottis et, dans ce cas, les noyaux se détachent mal dans un cytoplasme opaque); il suffit de compter le nombre de cellules acidophiles et basophiles par champ microscopique. Nous conseillons de compter environ 400 éléments, de manière à avoir une approximation suffisante, il est aisé ensuite de calculer le pourcentage. Notre numération a porté sur tous les éléments, qu'ils soient isolés ou en placards, qu'il s'agisse de cellules superficielles ou intermédiaires.

Pendant la grossesse, l'indice d'acidophilie reste voisin de 5 à 6 %. Nous avons trouvé des chiffres variant de 2 % à 11 % au cours des grossesses normales. Toutes les fois que l'indice d'acidophilie (I.A.) reste inférieur à 1 % ou s'élève au-dessus de 15 à 20 %, il existe un déséquilibre hormonal qui risque de compromettre l'évolution normale de la grossesse, c'est dire l'importance que nous croyons devoir attacher à l'étude de l'indice d'acidophilie.

Calcul de l'indice karyopycnotique

L'établissement de l'indice pycnotique (IP) se fait plus facilement au fort grossissement. Bien entendu, la numération doit porter sur tous les éléments, qu'ils soient acidophiles

ou basophiles. Mais il ne faut considérer comme pycnotiques que les noyaux franchement punctiformes et foncés. L'établissement de l'IP seul est insuffisant pour l'évaluation hormonale exacte. Nous accordons une plus grande valeur à l'indice d'acidophilie qui reflète mieux, à notre avis, le bilan hormonal.

Pour l'IP, nous avons trouvé des chiffres variant de 8 % à 10 %. Dans l'ensemble, l'IP est toujours supérieur à l'I.A., en outre l'IP tend à varier parallèlement à l'I.A., diminuant quand l'I.A. diminue et inversement, sans toutefois que nous ayons pu ériger ce fait en loi. Certains de nos frottis comportent, en effet, un indice pycnotique inférieur à l'indice d'acidophilie. Par contre, il nous a semblé que l'IP présentait des variations plus rapides et plus nettes que l'I.A. au cours d'une grossesse normale, et alors que l'I.A. se maintient autour de 3 à 6 %, l'IP varie aisément de 8 à 25 %. Toutes les fois que nous avons administré des oestrogènes de synthèse, nous avons pu constater que c'est d'abord l'indice pycnotique qui s'élève.

Evaluation du rapport A/P

Il s'agit du rapport entre l'indice acidophilique et l'indice pycnotique. Nous pensons que, dans un frottis de grossesse, ce rapport perd un peu de sa valeur diagnostique.

Sans doute dépend-il de la qualité de la stimulation oestrogénique, c'est-à-dire le degré et la durée de cette stimulation. Il est incontestable cependant que l'I.A. revêt une toute autre importance et que l'établissement de cet indice d'acidophilie seul peut suffire à évaluer correctement un frottis de grossesse.

Nous avons trouvé, la grossesse étant normale, pour le rapport A/P, des chiffres variant de 0,25 à 0,40, chiffres qui correspondent à une stimulation oestrogénique moyenne et continue, c'est-à-dire que la stimulation folliculinique est suffisante pour faire varier, dans le sens de l'augmentation, l'indice d'acidophilie. Nous répétons que le rapport A/P ne permet pas à lui seul, en dépit de ses variations, de tirer des conclusions sur l'importance de la stimulation oestrogénique. Il n'est qu'une caractéristique de qualité; en tout cas, ce n'est qu'un simple rapport qui, dans sa rigidité, ne peut pas traduire fidèlement les variations de la charge folliculinique.

En voici un exemple typique :

Frottis 35 : indice d'acidophilie	7 %	}	rapport A/P
indice pycnotique	20 %		
			0.35
Frottis 42 : indice d'acidophilie	1 %	}	rapport A/P
indice pycnotique	3 %		
			0.33

Il est certain que, dans chacun des cas, la stimulation oestrogénique n'est pas la même, et pourtant, à se baser sur le seul rapport A/P, on serait tenté de donner aux deux frottis la même interprétation.

En conclusion, nous dirons que s'il faut, et dans le but de limiter les erreurs, établir successivement l'I.A. et l'I.P. et le rapport A/P, nous attachons une importance plus grande à l'I.A.

VALEUR DES FROTTIS VAGINAUX PENDANT LA GROSSESSE

Nous avons d'abord pensé à l'étude des frottis de grossesse comme moyen de diagnostic. Les frottis vaginaux permettent-ils de poser un diagnostic de grossesse ? Nous ne le croyons pas ; c'est-à-dire que le frottis de grossesse ne prend son aspect typique qu'à partir du troisième mois, à l'heure où le diagnostic clinique est déjà posé, tout au moins dans la majorité des cas. Il est vrai que parfois, chez certaines femmes obèses ou de grandes multipares, l'utérus gravide est difficilement décelable : dans ce cas, l'étude des frottis vaginaux (avec leurs cellules naviculaires si spéciales) acquiert une valeur de premier plan. Il est encore trop tôt pour affirmer que — dans certains cas difficiles — le diagnostic de grossesse par les frottis supplantera le diagnostic biologique par la méthode de Zondeck. La chose n'est pas impossible ; nous pensons que, une fois mise au point une technique convenable, le diagnostic biologique perdra beaucoup de son intérêt : l'examen des sécrétions vaginales donnant un résultat plus rapide.

Mais, dans l'énorme majorité des cas, le diagnostic clinique est posé très tôt (3 à 4 semaines) et le frottis est encore sans valeur : dans les six premières semaines, les frottis peuvent encore être de type lutéinique prémenstruel, c'est-à-dire qu'on y trouve surtout des placards de cellules superficielles et intermédiaires, ces dernières d'aspect fusiforme.

Parfois, au contraire, les frottis témoignent d'une stimulation oestrogénique importante : grandes cellules isolées, plates, avec un indice d'acidophilie et de karyopycnose fortement élevé.

Dans la règle, les frottis de grossesse ne deviennent typiques qu'à partir du deuxième mois. Schématiquement, nous pouvons donc affirmer que les frottis vaginaux ne sont pas un moyen de diagnostic de grossesse. Ceci dit, nous nous sommes posé la question de savoir si, au cours d'une grossesse nor-

male, les I.A. et I.P. changeaient notablement. D'une manière générale, les indices restent les mêmes du début à la fin de la grossesse. Peut-être avons-nous noté une légère augmentation de ces indices avec l'apparition du placenta !

Nous avons étudié plus de cinquante lames : frottis prélevés du deuxième mois de la grossesse au neuvième mois, nous n'avons noté aucune variation importante selon qu'il s'agissait d'un frottis du deuxième, du cinquième, du septième mois. Il est certain que les chiffres diffèrent selon les gestantes, sans que nous ayons pu en tirer des conclusions, et il n'est surtout pas possible de fixer des valeurs-types pour une grossesse de tel ou tel âge. En outre, des examens portant sur une centaine de lames, nous ont permis d'affirmer que la parité n'avait aucune influence sur l'I.A. et l'I.P.

Observations

Obs. 1. — Madame R.. Renée, primipare de 23 ans. Date des dernières règles : du 9 au 13 mai 1950.

Date du prélèvement le 11 octobre 1950.

Age de la grossesse : 4 mois 1/2.

Frottis :

Cellules basophiles	480
Cellules acidophiles	57
Noyaux pycnotiques	128

d'où :

Indice acidophilique de 11 % ;
Indice pycnotique de 25 %.

Obs. 2. — Madame G. Alphonsine, Secondipare de 31 ans. Date des dernières règles du 15 au 20 mai 1950.

Date du prélèvement, le 14 octobre 1950.

Age de la grossesse 4 mois 1/2.

Frottis :

Cellules basophiles	430
Cellules acidophiles	8
Noyaux pycnotiques	14

d'où :

Indice d'acidophilie 2 %
Indice de pycnose 3,5 %

Nous avons souligné à dessein les variations importantes des I.A. et I.P., pour des grossesses du même âge. Dans les deux cas, les grossesses ont évolué normalement jusqu'au terme de neuf mois. Il est significatif que, dans un cas comme dans l'autre, le rapport A/P est sensiblement le même.

Obs. 3. — Madame D., Suzanne, secondipare.

Date des dernières règles, du 19 au 25 juillet 1950.

Date du prélèvement le 10 octobre 1950.

Age de la grossesse 2 mois 1/2.

Frottis :

Cellules basophiles	536
Cellules acidophiles	15
Noyaux pycnotiques	24

d'où :

Acidophilie	3 %
Pycnose	6 %
Rapport A/P	0,5

Obs. 4. — Madame C., Denise, primipare.

Date des dernières règles, du 17 au 20 avril 1950.

Date du prélèvement le 10 octobre 1950.

Age de la grossesse 5 mois 1/2.

Frottis :

Cellules basophiles	612
Cellules acidophiles	32
Noyaux pycnotiques	61

d'où :

Indice d'acidophilie	5,3
Indice de pycnose	10 %
Rapport A/P	0,53

Obs. 5. — Madame T. Georgette. Primipare de 24 ans.

Date des dernières règles du 29 au 31 décembre 1949.

Age de la grossesse 9 mois.

Frottis :

Cellules basophiles	564
Cellules acidophiles	11
Noyaux pycnotiques	28

d'où :

Indice d'acidophilie	2 %
Indice de pycnose	5 %
Valeur de A/P	0,44

Pourtant, si le rapport A/P reste à peu près le même que précédemment, nous constatons pour les I.A. et I.P. des chiffres relativement peu élevés. Nous pensons, puisqu'il s'agit d'une grossesse à terme, que cette diminution correspond à une chute de la folliculine dans l'organisme.

Les différents frottis que nous avons étudiés concordent parfaitement avec ces observations. S'il est vrai que les indices d'acidophilie et de pycnose subissent des variations assez sensibles, de l'ordre de :

$$2 \% < \text{IA} < 11\%$$

$$5 \% < \text{IP} < 25 \%$$

nous remarquons que le rapport A/P reste sensiblement égal à lui-même, qu'il s'agisse d'une grossesse de 3, 6 ou 9 mois. Il est certain que, chez une même gestante, le débit hormonal peut subir des fluctuations tout au long de la grossesse. Ce qui importe, c'est que l'équilibre hormonal ne soit jamais rompu aux dépens de la charge oestrogénique ou de la charge lutéinique.

Le rapport A/P reste donc — tout au moins en cas de grossesse normale — l'élément de base : variant de 0,4 à 0,6, l'indice A/P est caractéristique d'une stimulation oestrogénique importante.

Comme nous l'avons déjà dit, ce n'est qu'un simple rapport et qui ne permet pas, à lui seul, de tirer des conclusions sur le degré d'oestrogénie. Nous avons vu, en effet, que pour un rapport A/P de 0,5 environ, l'indice d'acidophilie pouvait varier de 2 à 11 %, et l'indice pyonotique de 5 à 25 %. Ce qui veut dire que pour un rapport identique, le degré de stimulation oestrogénique est différent. En définitive, nous pensons qu'il faut attacher plus d'importance aux chiffres de l'I.A. et de l'I.P. qui, seuls, peuvent déterminer la valeur quantitative de l'activité folliculinique.

Quelles conclusions pouvons-nous donc tirer de l'étude des frottis en cas de grossesse normale ? C'est que le frottis de grossesse possède une valeur diagnostique de peu d'intérêt, puisque les images typiques n'apparaissent pas avant le deuxième mois de la grossesse. De plus, l'examen n'exclut pas la possibilité de frottis négatif, malgré les signes évidents de grossesse. Faute de technique du prélèvement ? Mauvaise fixation ? ou plus simplement mauvaise coloration ? Nous avons

eu un ou deux frottis parfaitement illisibles et il eut été illusoire de faire, d'après de telles lames, un diagnostic de grossesse.

Du reste, ce n'est pas le but que nous nous proposons, nous pensions, au contraire, que le frottis vaginal peut être un test précieux de la surveillance d'une grossesse — et c'est là que prennent toute leur valeur les chiffres de l'indice d'acidophilie et l'indice pycnotique.

IMPORTANCE DES FROTTIS VAGINAUX EN CAS DE MENACES D'AVORTEMENT

L'étude des frottis vaginaux revêt une importance exceptionnelle dans les grossesses avec menace d'abortus. Nous avons vu, en effet, que le calcul des I.A. et I.P., accessoirement du rapport A/P, permettrait de tirer des conclusions quant au degré de la stimulation oestrogénique. C'est-à-dire que, chez une gestante, en imminence d'avortement, l'étude des frottis vaginaux permettra de préciser le déficit hormonal en cause. Jusqu'à ces dernières années, les menaces d'avortement étaient traitées classiquement et d'une manière identique par l'hormone lutéinique. On se préoccupait fort peu de savoir s'il y avait hyperfolliculinie ou hyperlutéinie. On s'est aperçu toutefois que dans bien des cas, la thérapeutique instituée (lutogyl à fortes doses) ne faisait que précipiter l'avortement. Bien des auteurs, qui se sont penchés sur la question, sont arrivés à cette conclusion que si, dans certains cas, il existait un déficit lutéinique, dans d'autres cas, au contraire, la stimulation œstrogénique était insuffisante pour assurer un parfait équilibre.

Il faut, pour que la grossesse se développe normalement, un équilibre constant oestrogène — lutéine —. Toutes les fois que la balance penchera d'un côté, la grossesse s'en trouvera compromise. Ce qui se traduit, sur le plan thérapeutique, par la nécessité de « charger » l'organisme en oestrogène ou en lutéine.

Comment établir la valeur qualitative et quantitative de la stimulation hormonale ?

Nous avons vu que certains auteurs arrivent à doser, par une méthode photométrique spéciale, le prégnandioli glycuronique acétone insoluble (P.G.) et les glycuronates totaux butylosolubles (G.B.S.).

Nous pensons que l'étude des frottis vaginaux peut se substituer à la méthode de Jayle, parce que plus rapide et d'une technique plus simple.

Dans un premier paragraphe, nous examinerons quelques cas de menace d'abortus par hypolutéinie. L'étude des frottis nous a permis de déceler le déficit homonal et d'instituer une thérapeutique judicieuse.

Nous avons parfois procédé par tâtonnements, c'est-à-dire que, en présence de certaines hémorragies de grossesse, nous avons fait un prélèvement des sécrétions vaginales et établi, avant examen du frottis, une thérapeutique hormonale.

L'examen nous a permis de confirmer notre attitude thérapeutique ou, au contraire, de redresser à temps une erreur. Le plus souvent, nous nous sommes efforcés d'examiner les frottis dans les douze heures qui suivent le prélèvement et de redresser à temps le déséquilibre hormonal.

Dans un second paragraphe, nous passerons en revue quelques observations relatives à des menaces d'avortement par hypo-oestrogénie. Les multiples frottis que nous avons pu étudier nous ont permis de préciser un point important : dans la majorité des cas, il nous a semblé que l'équilibre hormonal est rompu aux dépens de la stimulation folliculinique, il s'agit le plus souvent de menaces d'abortus par hypofolliculinie ou hyperlutéinie.

Mais n'anticipons pas sur nos conclusions.

1° FROTTIS CARACTÉRISTIQUES D'HYPOLUTÉINIE

OBS. 1. — Madame C... Suzanne, primipare de 26 ans.

Date des dernières règles du 1^{er} au 5 août 1950.

Date de prélèvement 28 novembre 1950.

Age de la grossesse 3 mois 1/2.

Histoire clinique : grossesse ayant débuté normalement quoique la gestante signale quelques pertes rosées au début de septembre et octobre. Le 18 novembre, surviennent des métrorragies importantes, se renouvelant les 19 et 20. L'hémorragie s'arrête pour recommencer les 26 et 27 du même mois, et accompagnée de vagues contractions utérines. Le prélèvement vaginal opéré après tam-

ponnement du cul-de-sac postérieur donne une image typique d'hypolutéinie : indices acidophile et pycnotique très élevés.

Frottis :

Cellules basophiles	386
Cellules acidophiles	160
Noyaux pycnotiques	209

d'où :

Indice d'acidophilie	40 %
Indice de pycnose	35 %

Frottis 2 :

Cellules basophiles	356
Cellules acidophiles	137
Noyaux pycnotiques	215

d'où :

Indice d'acidophilie	39 %
Indice de pycnose	43 %

La moyenne étant : IA 40 % et IP 39 %.

En outre, l'aspect général du frottis était le suivant : abondance de cellules isolées, cellules naviculaires en petit nombre.

Notre thérapeutique a été la suivante : une injection IM de Lutogyl 10 tous les 2 jours pour une série de 10 injections soit au total 100 mg. de Lutogyl.

Nous avons revu la malade trois semaines après :

— Dès la troisième injection de Lutogyl, les hémorragies avaient diminué en abondance, pour disparaître complètement après la 8^e injection.

— Un nouveau prélèvement fait une semaine après la dernière injection a donné un frottis absolument différent avec un IA voisin de 9 % et un IP 17 %. Nous avons, toutefois, conseillé à la gestante une « cure d'entretien » chaque mois et jusqu'à la fin de la grossesse : les 10 premiers jours de chaque mois, 1 comprimé par jour de Lutogyl 5. Nous avons revu Madame F... au 8^e mois de la grossesse, aucune reprise des hémorragies ne nous a été signalée.

OBS. 2. — Madame F... Denise, secondipare.

Date des dernières règles du 8 au 12 juin 1950.

Date du prélèvement, 8 novembre 1950.

Age de la grossesse 4 mois 1/2.

Le tableau clinique est à peu près le même. Quelques hémorragies peu importantes au début de la grossesse. Depuis le 2 novembre, hémorragies importantes.

Frottis 1 :

Cellules basophiles	483
Cellules acidophiles	168
Noyaux pycnotiques	251

Frottis 2 :

Cellules basophiles	464
Cellules acidophiles	172
Noyaux pycnotiques	243

d'où respectivement :

Indice d'acidophilie	34	%	et	36,1	%
Indice de pycnose	38,4	%	et	38	%

la moyenne étant :

$$IA = 35 \%, IP = 38 \%$$

Nous avons appliqué la même thérapeutique que précédemment, c'est-à-dire environ 100 mg. de Lutogyl comme dose d'attaque et des doses d'entretien jusqu'au 8^e mois de la grossesse. Nous avons noté un arrêt presque immédiat des hémorragies et la grossesse a suivi une évolution normale.

Obs. 3. — Madame E... Thérèse, primipare, 3^e geste de 29 ans.

Date des dernières règles du 28 au 30 avril 1950.

Date du prélèvement 9 octobre 1950.

Age de la grossesse 5 mois environ.

On note dans les antécédents deux avortements spontanés de 2 mois 1/2 et 3 mois. En outre, dysmenorrhée importante depuis novembre 1949. Sur les conseils d'un praticien, Madame E... a dès le début de sa grossesse suivi une thérapeutique lutéinique : 24 injections intramusculaires de Lutogyl 10, réparties sur les cinq premiers mois de la grossesse. La grossesse a évolué normalement jusqu'au terme :

Frottis :

Cellules basophiles	290
Cellules acidophiles	11
Noyaux pycnotiques	26

d'où :

Indice d'acidophilie	4	%
Indice de pycnose	9	%

Aspect général du frottis : abondance de cellules intermédiaires desquamées en placards ; quelques rares cellules superficielles isolées.

Quoique n'ayant pas prélevé les sécrétions vaginales au début de la grossesse, nous pensons que le frottis devait nettement refléter l'insuffisance lutéinique. S'il n'en avait été ainsi, la thérapeuti-

que lutéinique aurait, à coup sûr, précipité l'avortement, ainsi qu'en témoigne notre quatrième observation.

Obs. 4. — Madame O... Simone, primipare de 23 ans.

Date des dernières règles du 10 au 15 juin 1950.

Date du prélèvement 11 novembre 1950.

Age de la grossesse 3 mois 1/2.

Hémorragies assez importantes ayant débuté 8 jours auparavant, nous faisons un prélèvement des sécrétions vaginales et, avant même d'examiner le frottis, nous conseillons un traitement à base de progestérone :

Neuf ampoules de Lutogyl 10, à raison d'une injection intramusculaire tous les jours.

Le résultat est « spectaculaire », dès la deuxième injection de Lutogyl, l'hémorragie redouble ; après la 3^e injection de Lutogyl, l'avortement est terminé. Dans l'intervalle nous avons examiné le frottis :

Frottis 1 :

Cellules basophiles	423
Cellules acidophiles	3
Noyaux pychnotiques	28

Frottis 2 :

Cellules basophiles	484
Cellules acidophiles	4
Noyaux pycnotiques	25

d'où :

acidophilie 1 % dans les deux cas.

pycnose 6,5 % et 5 %.

Un tel frottis caractérise assez bien une insuffisance folliculinique et il aurait fallu établir une thérapeutique opposée à la nôtre. Nous avons volontairement procédé par tâtonnements ; malheureusement, nous n'avons pu revoir la gestante avant que l'avortement ne soit « consommé ».

Nous avons choisi, parmi tous nos frottis, les exemples les plus typiques. D'une façon générale, dans les menaces d'abortus par insuffisance lutéinique, nous obtenons des chiffres de l'ordre de :

$$34 \% < \text{I.A.} < 40 \%$$

$$35 \% < \text{I.P.} < 43 \%$$

En pareil cas, il suffit d'ordonner un traitement à base de progestérone pour que le frottis reprenne son aspect normal.

2° FROTTIS DÉCELANT UNE HYPO-OESTROGÉNIE

Nous citerons, parmi beaucoup d'autres, des observations typiques.

OBS. 1. — Madame V... Angèle, primipare de 21 ans.

Date des dernières règles du 4 au 12 octobre 1950.

Date du prélèvement, 21 février 1951.

Age de la grossesse, 4 mois.

Depuis le 2^e mois de la grossesse, madame V... se plaint d'hémorragies survenant assez régulièrement tous les quinze ou vingt jours.

Aspect général du frottis : cellules desquamées en placards abondants, avec un très fort pourcentage de cellules plicaturées.

Frottis :

Cellules basophiles	527
Cellules acidophiles	5
Noyaux pycnotiques	44

d'où :

Acidophilie 0,93 %.

Karyopycnose 8,4 %.

Nous conseillons à Madame V... un traitement à base d'oestrogène de synthèse : Distilbène 5, 1 comprimé midi et soir, 10 jours de suite, puis les 15 jours suivants, 1 comprimé midi et soir de Distilbène 1, soit au total 150 mg. de Distilbène. Nous avons revu Madame V... 30 jours après la date du prélèvement vaginal. Non seulement les hémorragies ne s'étaient plus reproduites, mais un second frottis nous a donné des chiffres de l'ordre de $IA = 6 \%$, $IP = 17,7 \%$. Nous avons conseillé, après un repos de 15 jours, une dose de 2 mg. de Distilbène pro die et pendant 20 jours au mois d'avril et mai. Madame V... qui a suivi fidèlement nos instructions, pour le mois d'avril, ne s'est pas pliée à la même discipline au début de mai : elle est revenue nous voir le 11 mai, se plaignant d'une reprise très légère des hémorragies.

OBS. 2. — Madame Z... Jacqueline, secondipare de 30 ans.

Date des dernières règles du 10 au 15 décembre 1950.

Date du prélèvement, le 17 mars 1951.

Age de la grossesse, trois mois environ.

Hémorragies importantes pendant la première semaine de février et mars.

Frottis :

Cellules basophiles	306
Cellules acidophiles	4
Noyaux pycnotiques	51

d'où :

Acidophilie 1 %.

Karyopycnose 13 %.

Dans ce cas, la stimulation oestrogénique, suffisante pour provoquer une pycnose assez importante, n'était pas assez forte pour faire augmenter l'acidophilie.

Le traitement a été institué comme suit : pendant 15 jours, une dose quotidienne de 5 mg. de Distilbène, puis les 15 jours suivants 2 mg. pro die toujours par voie orale. Nous avons revu Madame Z... le 7 avril 1951, puis le 12 mai 1951 : la grossesse évolue normalement, sans aucune hémorragie.

Obs. 3. — Madame P... Solange, primipare de 27 ans.

Date des dernières règles du 1^{er} au 4 septembre 1950.

Date du prélèvement 12 février 1951.

Age de la grossesse 5 mois environ.

Hémorragies ayant débuté au mois de janvier. Un praticien avait alors ordonné 50 mg. de progestérone, soit pendant 20 jours une injection intramusculaire tous les deux jours de Lutogyl 5. Les hémorragies ont redoublé d'abondance.

Avant même l'examen des frottis, nous ordonnons : Distilbène 5, 2 comprimés pro die pendant 15 jours, soit au total 150 mg.

Frottis 1 :

Cellules basophiles	394
Cellules acidophiles	3
Noyaux pycnotiques	33

d'où :

Acidophilie 1,4 %.

Pycnose 8 %.

Frottis 2 : (35 jours après le précédent).

Acidophilie 6 %.

Karyopycnose 19 %.

Obs. 4. — Madame P... Andrée, secondipare de 30 ans.

Date des dernières règles du 15 au 20 novembre 1950.

Date du prélèvement 11 mars 1951.

Age de la grossesse 3 mois 1/2.

Hémorragies signalées les 1^{er} et 2 mars. Nouvelles hémorragies très abondantes les 8 et 9. Avant d'examiner le frottis nous ordonnons Lutogyl 10, 2 comprimés par jour pendant 10 jours, soit au total 200 mg., mais dès les premières prises, les hémorragies redoublent d'importance ; l'examen du frottis vient confirmer notre erreur thérapeutique.

Frottis : abondance de cellules intermédiaires desquamées en placards. Plicaturation importante des éléments.

Acidophilie : 1,7 %.

Pycnose : 6 %.

Le 22 mars, nous changeons la thérapeutique : Distilbène 5, 2 comprimés chaque jour pendant 10 jours, Distilbène 1, 2 prises journalières les 20 jours suivants, soit au total 140 mg.

Un second examen pratiqué 2 semaines environ après la dernière prise de distilbène montre un indice d'acidophilie voisin de 5 % et un IP de 13 %.

OBS. 5. — Madame H... Louise, secondipare de 25 ans.

Date des dernières règles, du 19 au 24 octobre 1950.

Date du prélèvement, 19 mars 1951.

Age de la grossesse : 4 mois 1/2.

Les hémorragies ont débuté dès la fin du 2^e mois de la grossesse. Madame H..., a reçu, au mois de février, une dose assez importante de progestérone : 5 injections IM de Lutogyl 25, mais les hémorragies ont persisté aussi abondante qu'auparavant.

Le 19 mars, nous changeons la thérapeutique et nous lui mettons au Distilbène (pour une dose totale de 100 mg.) traitement étalé sur 10 jours.

Frottis du 19 :

Acidophilie : 1,6 %.

Pycnose 5 %.

Nous n'avons pas opéré de prélèvement des sécrétions vaginales, après la première dose « d'attaque » ; toutefois, nous avons revu Madame H... le 11 mai 1951 : la grossesse suit son cours normal : les hémorragies ont cessé définitivement.

Nous possédons des dizaines d'observations identiques. De l'étude de ces frottis, nous croyons pouvoir affirmer :

a) que, dans la majorité des cas, toutes les fois que l'équilibre hormonal est rompu pendant la grossesse, c'est aux dépens de la charge oestrogénique. Environ six à sept fois sur dix, les menaces d'abortus sont le fait d'une insuffisance de la stimulation oestrogénique. Contrairement au traitement classique, qui consiste à ordonner de la progestérone dès les premières hémorragies de grossesse, il s'avère que la thérapeutique doit viser à augmenter la charge oestrogénique. Toutefois, il faut éviter de tomber dans l'excès contraire : un examen judicieux des frottis vaginaux doit permettre de faire la part du déficit hormonal responsable.

b) que, après examen du frottis, il convient de donner une « charge d'attaque » de manière à neutraliser sans délai l'hyperoestrogénie ou l'hyperlutéinie. Après quoi, il est nécessaire de maintenir une « charge d'entretien », et cela jusqu'à la fin de la grossesse. Cette dose d'entretien ayant pour but de stimuler la sécrétion de l'hormone déficitaire et de la maintenir à un taux constant.

c) que dire du rapport A/P ? Nous pensons que, en pareil cas, il n'a que peu de valeur. En effet, lorsque l'équilibre hormonal est rompu, l'acidophilie et la karyopycnose augmentent ou diminuent dans des proportions différentes, quoique parallèles. Il nous a semblé que la karyopycnose subissait des variations plus rapides que l'acidophilie : après une charge en oestrogène, c'est d'abord l'indice pycnotique qui augmente ; de sorte qu'il serait vain de vouloir évaluer la stimulation hormonale sur la valeur du rapport A/P.

CONCLUSIONS

Quelle interprétation peut-on donner au frottis de grossesse ? Quelle en est la valeur ?

Nous nous sommes efforcés de répondre à ces questions.

1° TECHNIQUE DES FROTTIS VAGINAUX : SIMPLES.

Nous pensons avoir montré que la technique des frottis, bien que délicate, n'était pas d'une très grande difficulté. Le prélèvement des sécrétions vaginales est relativement simple. Par contre, il faut éviter à tout prix un étalement trop épais. La suite de l'examen n'est plus qu'une question de « lecture » : une bonne interprétation devient possible dès le premier coup d'œil.

2° LES FROTTIS VAGINAUX NE SONT PAS UN MOYEN DE DIAGNOSTIC DE GROSSESSE.

La méthode des frottis ne peut être érigée en moyen de diagnostic d'une grossesse. En effet, ce n'est qu'à la fin du deuxième mois que le frottis devient caractéristique : cellules intermédiaires desquamées en placards, cellules superficielles isolées, cellules naviculaires. Mais, à cette période, la grossesse est cliniquement décelable. En outre, un frottis négatif ne doit pas faire rejeter le diagnostic de grossesse.

3° LES FROTTIS : TEST PRÉCIEUX DE LA SURVEILLANCE D'UNE GROSSESSE.

Les frottis sont particulièrement utiles pour apprécier les stimulations hormonales au cours de la grossesse et surtout quand il existe des menaces d'avortement. Nous pensons que la méthode des frottis vaginaux peut et doit être substituée à celle qui consiste à doser le prégnandiол urinaire.

4° DANS UNE GROSSESSE NORMALE, LA STIMULATION OESTROGÉNIQUE EST IMPORTANTE.

L'incide d'acidophilie varie entre 3 % et 10 %.

L'indice pycnotique entre 6 % et 25 %.

Le rapport A/P reste voisin de 0,4 et 0,6.

La valeur du rapport A/P est bien l'indice d'une stimulation oestrogénique importante et de longue durée.

5° LES INDICES ACIDOPHILE ET PYCNOTIQUE : ÉLÉMENTS DE VALEUR EN CAS DE MENACE D'ABORTUS.

En effet, l'I.A. et l'I.P. renseignent non seulement sur la valeur qualitative, mais sur la valeur quantitative de la stimulation oestrogénique.

Par un examen attentif du frottis, on arrive à déceler l'hormone déficitaire, à évaluer numériquement le déficit, et à instituer une thérapeutique judicieuse avec possibilité de contrôle.

Vu :

LE DOYEN :
L. BINET.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
LEVY-SOLAL.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

Notre thèse a été soutenue en juin 1951 avant la publication de l'ouvrage de J.-P. PUNDEL, Fred VAN MEEDSEL et Z. JAWORSKI, « gestation et cytologie vaginale ». Masson, édit. Nous nous excusons de n'avoir pu en tenir compte.

- ADLER K. — Die Veränderungen des scheidenepithels während des menstruations zyklus und der gestations periode. (*Arch. f. gynäk*, 1928, 134, 504.)
- ALLEN E. — Abstract ou discussion ou ovarian follicular hormone. (*J. a. m. a.* 1925, 85, 405).
- Glandular Physiology and therapy (*Am. med. ass.* Chicago, 1942).
- ALTHARE A. COLILLAS D. y DI PAOLA O. — El ciclo vaginal de la mujer. (*Prim. Congr. obst. gyn. argentin.* Buenos Aires, 1931, p. 243.)
- ARZAC J.-P. Valor de la citologia de descamacion vaginal en el diagnostico de la fisiologia ovarico y del cancer uterino. (*Cyn. y obst. de Mexico*, 1946, 2, 107.)
- AYRE J.-E. — A simple office test for uterine cancer diagnosis. (*Canad. m. a. j.* 1944.)
- Cyclical ovarian changes in artificial vaginal mucosa (*Am. j. obst. and gyn.* 1944, 48, 690.)
- AYRE J.-E., CHEVALIER P.-M., and AZRE W.-B. — A comparative study of vaginal and cervical cornification in human subjects. (*J. Clin. endocrin.* 1947, 7, 749.)
- BACQ Z. et BROUHA L. — Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome. Le comportement des organes génitaux après énervation sympathique. (*Arch. Int. Physiol.* 1932, 35, 250).
- BACQ Z., BROUHA L. et HINGLAIS H. — Sur la sensibilité du tractus génital femelle aux hormones sexuelles après énervation sympathique. (*Gyn. et Obst.* 1932, 26, 97.)
- BÉCLERE C. — Diagnostic des petites infections génitales chroniques chez la jeune femme (*Le monde médical*, 1938, 48, 564).
- Diagnostic hormonal et traitements hormonaux en gynécologie. 2^e édition, Masson, Paris, 1949.
- BENNETT H.-G. Jr. — Methods for the objective evaluation of estrogen therapy in the monopause (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1942, 44, 296).

- BERNARD I., CATOR M. et Mme de LARCLAUDE. — Sur deux tests de la fonction hormonale sexuelle : biopsie cytohormonale et examen cytologique de la desquamation vaginale (*C.R. Soc. Fr. de Gyn.*, 1948, 18, 171).
- Technique de diagnostic de l'équilibre hormonal sexuel par la méthode des frottis vaginaux. Comparaison avec la biopsie cytohormonale de l'endomètre. (*Gyn. et Obst.* 1948, 47, 781.)
- BISHOP F.-M.-F., BOYCOT M. and ZUCKERMANN S. — The oestrogenic properties of stilboestrol (Diethylstilbene). A clinical and experimental investigation (*The Lancet*, 1939, 236, 5).
- BONAFOS, GARES R. et ASSIN A. — Vitamine A et biologie du vagin. (*Gyn. et Obst.* 1948, 47, 778).
- BOUDET C. — Frottis vaginaux, technique nouvelle de préparation. (*Gyn. et Obst.* 1948, 47, 718).
- Frottis vaginaux et sédiement urinaire. (*C.R. Soc. Fr. Gyn.* 1948, 18, 230).
- BOURG R. — Production expérimentale de follicules plissés chez la rate adulte. (*Ann. d'endocrin.* 1949, 10, 124).
- BOURG R. et PUNDEL P. — Tissu décidual intact du type gravidique en phase proliférative dans l'endomètre humain. (*Ann. d'endocrin.*, 1948, 9, 544).
- BOUTG R., VANDEN et DRIESSCHE R. — Syndrome hémorragique d'hyperplasie glandulo-kystique après implantation de 100 mg. de stilboestrol ou de folliculine. (*Bull. Soc. H. Belge de Gyn.*, 1946, 16, 108).
- BOURGEOIS G.-A. — The identification of foetal squamas and the diagnosis of ruptured membranes by vaginal smear. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1948, 44, 80).
- BROWN W.-E. and BRADBURY J.-I. — The use of the human vaginal smear in the assay of estrogens. (*J. clin. endocrin.*, 1949, 9, 725).
- CARDIA M. et STRECHT-RIBEIRO C. — Sobre métodos de laboratório para orientação de terapêutica hormonal em ginecologia. (*Acta Endocr. et Gyn. Hisp. Lus.* 1948, 1, 256).
- COTTE G. — Instrumentation pour prélèvements de fragments de muqueuse utérine et vaginale en vue de leur exploration cyto-hormonale. (*Gyn. et Obst.* 1948, 37, 210).
- COTTE G. et MILEFF A. — Recherches sur l'état de la muqueuse vaginale dans l'aménorrhée. (*Gyn. et Obst.* 1937, 35, 169.)
- COTTE G., MILEFF A. et MEYER C. — Sur l'action de la folliculine sur la muqueuse vaginale de la femme. (*Rev. Fr. Gyn. et Obst.*, 193, 28, 683).
- COURRIER R. — La structure de l'épithélium du vagin chez le cobaye et ses modifications. (*C.R. Ass. Anat. Lyon*, 1933, p. 145).
- Modifications vaginales chez la lapine au cours de la vie génitale. (*C.R. Soc. Biol.*, 1926, 94, 280).
- Recherches sur l'antagonisme des hormones folliculaires et lutéiniques (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, 104, 280).

- CUSMANO L. — Prelievo del secreto vaginale e tecnico microscopico per lo studio della cromatine nelle cellule normali e patologiche delle vie genitale. (*Minerva Méd.*, 1949, 1, 226).
- DE ALVARE L.-R. y TOLEDO F.-B. — El « frottis vaginal ». Su importancia en clinica ginecologica. (*Vida nuevo*, 1948, 62, 67).
- DUK C. — Sur les cultures de l'épithélium vaginal in vitro et leur sensibilité aux hormones ovariennes. (*Ann. d'endocr.*, 1941, 2, 39).
- FERIN J. — Les critères endométriaux d'activité progestinique. (*Ann. d'endocr.*, 1944, 5, 1932.)
- Etude du frottis vaginal chez la femme. I. Le frottis vaginal chez la femme castrée. (*Ann. d'endocr.*, 1945, 6, 213.)
- Etude du frottis vaginal chez la femme. II. Le cycle vaginal. III. Les effets des substances œstrogènes et progestérogènes sur le frottis vaginal de la femme en carence œstrogène. (*Ann. d'endocr.*, 1947, 8, 297.)
- FLETCHER P.-F. — A study of possible significance of the vaginal smear as an additional factor in the diagnosis of incomplete abortion. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1940, 39, 562.)
- JAYLE M.-F., CREPY O. et MESLIN F. — Nouvelle méthode d'exploration de la fonction lutéale au cours du cycle menstruel par la détermination des glycuronides butylosolubles et de leur fraction acétonuisoluble. (*Ann. d'endocr.*, 1949, 10, 145.)
- LICHTWITZ A. et FITOUSSI M. — Les frottis vaginaux et les autres méthodes d'exploration ovarienne. (*Sem. des Hôpitaux*, 1947, 23, 687.)
- LICHTWITZ A., THIERY G. et DE LA VILLE M. — Une nouvelle technique de coloration des frottis vaginaux. (*Presse Méd.*, 1949, 57, 370.)
- MACK H.-C. — A new and rapid method of staining vaginal smears. (*Harper Hospit. Bull.*, 1942, 1, 54.)
- MAGENDIE J., ZOZOL R. et PAUTRIZEL. — Coloration simplifiée et rapide par un colorant unique, modification du S 3 de shorr. (*C. R. Soc. Franç. Gyn.*, 1949, 19, 74.)
- MAYER Ch. — Le dosage de l'œstrone urinaire au cours de la grossesse. (*Bull. Soc. Roy. Belge de Gyn.*, 1946, 16, 19.)
- PALMER R. et BOUDET. — Que peut-on attendre du cytodiagnostics vaginal dans la stérilité ? (*Gyn. et Obst.*, 1948, 47, 777.)
- PAPANICOLAOU G.-N. — Diagnosis of early pregnancy by the vaginal smear method. (*Prec. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1925, 22, 436.)
- Some improved methods for staining vaginal smears. (*J. lab. and cli. med.*, 1941, 26, 1200.)
- PAPANICOLAOU G.-N. and SHORR E. — Action of ovarian follicle hormone in ovarian insufficiency in women as indicated by vaginal smears. (*Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1935, 32, 585.)
- PERALTA RAMOS A. — Le dosage de la folliculine. (*Presse méd.*, 1940, 48, 270.)

- PINEDA R. — Metodo practico de coloracion de frotis vaginales. Modification de la technique de Mack. (*Ostet. y Gyn. Latino-Am.*, 1945, 3, 191.)
- PUNDEL P. — Du rapport entre l'indice acidophilique et karyopycnotique des frottis vaginaux en fonction de l'activité oestrogénique. (*Acta, clin. Belgica*, 1950.)
- Les frottis vaginaux et cervicaux. Bases biologiques et cliniques. Masson, Paris, 1950.
- REITTERER (DE) M. — Evolution de l'épithélium du vagin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1892, 44, 566.)
- RIVOIRE R. — Acquisitions nouvelles en endocrinologie. Masson, Paris, 1942, 4^e édition.
- RUBENSTEIN B.-B. and GUTERMAN H.-S. — Simple technic for preparing vaginal smears. (*Am. J. obst. and Gyn.*, 1945, 50, 565.)
- SAINTON P., SIMONNET H. et BROUHA L. — Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. Masson, Paris, 1942.
- SANNICANDRO G. — Azione del progesterone sintetico sulla mucosa vaginale umana. (*Atti Soc. Ital. ost. e gin.*, 1939, 35, 26.)
- SCHOCKAERT R. — Discussion communication Bourg, Van Meensel et Pundel. (*Bull. Soc. Roy. Belge de Gyn.*, 1949.)
- SHORR E. — A new technic for staining vaginal smears. I. (*Science*, 1940, 91, 521.)
- A new technic for staining vaginal smears, II. (*Science*, 1940, 91, 579.)
- Effect of concomitant administration of oestrogens and progesterone on vaginal smears isman. (*Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1940, 43, 501.)
- VAN MEENSEL F. — Considérations sur l'histologie de l'épithélium vaginal de la femme au cours de la grossesse, du postpartum et notamment de la lactation. (13^e Congrès Gyn. et Obst., Strasbourg. *Gyn. et Obst.*, 1948, 47, 786.)
- VARANGOT J. — Hormonothérapie gynécologique. Masson, Paris, 1942.
- VARANGOT J. et LABATUT M. — Utilisation des frottis vaginaux quantitatifs dans la standardisation des oestrogènes chez la femme. (*Gyn. et Obst.*, 1948, 47, 540.)